

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):


- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**NOVEL TOPICAL COMPOSITIONS BASED ON IDAZOXAN AND CAFFEINE OR SOLUBLE DERIVATIVES THEREOF AND THEIR USE FOR SLIMMING AND/OR FOR TREATING CELLULITIS**

**Patent number:** WO0139740  
**Publication date:** 2001-06-07  
**Inventor:** TREBOSC MARIE-THERESE (FR); BORDAT PASCAL (FR); COUSSE HENRI (FR); FABRE PIERRE (FR)  
**Applicant:** FABRE PIERRE DERMO COSMETIQUE (FR); TREBOSC MARIE THERESE (FR); BORDAT PASCAL (FR); COUSSE HENRI (FR); FABRE PIERRE (FR)  
**Classification:**  
- **international:** A61K7/48  
- **european:** A61K8/49, A61K8/49F2, A61Q19/06  
**Application number:** WO2000FR03346 20001130  
**Priority number(s):** FR19990015141 19991201

**Also published as:** FR2801786 (A1)**Cited documents:** EP0033655  
 US4938962  
 US4288433  
 FR2733149**Abstract of WO0139740**

The invention concerns topical compositions, useful for slimming and/or for treating cellulitis, comprising as active principle and for 100 g of final formulation: 10 to 400 mg of Idazoxan (structure I) in free form or its salts acceptable in dermatology; and 1 to 10 g of caffeine or its soluble derivatives and having a pH of 3 to 6. The invention also concerns a cosmetic method for treating the human or animal body, in particular for treating cellulitis using said compositions.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
7 juin 2001 (07.06.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/39740 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: **A61K 7/48**

[FR/FR]; 14 bis, rue de Longuebrune, F-31860 Pins  
Justaret (FR). **TREBOSC, Marie-Thérèse** [FR/FR]; 19,  
rue Baron Cachin, F-81100 Castres (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/03346

(22) Date de dépôt international:  
30 novembre 2000 (30.11.2000)

(74) Mandataires: **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet  
Régimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17  
(FR).

(25) Langue de dépôt: français

(81) États désignés (*national*): CA, JP, US.

(26) Langue de publication: français

(84) États désignés (*régional*): brevet européen (AT, BE, CH,  
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, TR).

(30) Données relatives à la priorité:  
99/15141 1 décembre 1999 (01.12.1999) FR

**Publiée:**

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): **PIERRE  
FABRE DERMO-COSMETIQUE** [FR/FR]; 45, place  
Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

— Avec rapport de recherche internationale.  
— Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues.

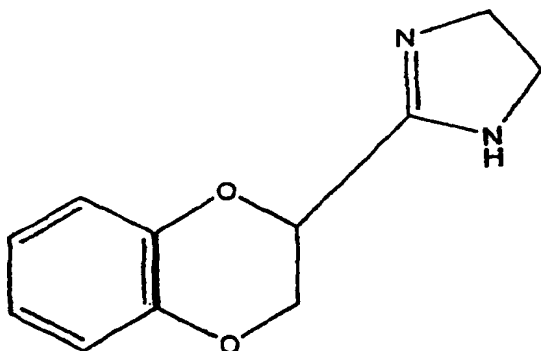
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): **FABRE,  
Pierre** [FR/FR]; 31, avenue Augustin Malroux, F-81106  
Castres (FR). **BORDAT, Pascal** [FR/FR]; Chemin de  
l'Eglise, F-31320 Mervilla (FR). **COUSSE, Henri**

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL TOPICAL COMPOSITIONS BASED ON IDAZOXAN AND CAFFEINE OR SOLUBLE DERIVATIVES  
THEREOF AND THEIR USE FOR SLIMMING AND/OR FOR TREATING CELLULITIS

(54) Titre: NOUVELLES COMPOSITIONS TOPIQUES A BASE D'IDAZOXAN ET DE CAFFEINE OU DE SES DERIVÉS SO-  
LUBLES ET LEUR UTILISATION COMME AMINCISSANT ET/OU DANS LE TRAITEMENT DE LA CELLULITE



(1)

(57) Abstract: The invention concerns topical compo-  
sitions, useful for slimming and/or for treating cellulitis,  
comprising as active principle and for 100 g of final  
formulation: 10 to 400 mg of Idazoxan (structure I) in free  
form or its salts acceptable in dermatology; and 1 to 10 g  
of caffeine or its soluble derivatives and having a pH of  
3 to 6. The invention also concerns a cosmetic method for  
treating the human or animal body, in particular for treating  
cellulitis using said compositions.

(57) Abrégé: La présente invention a pour objet des  
compositions topiques, utiles comme amincissant et/ou dans le  
traitement de la cellulite, comportant à titre de principe actif  
et pour 100 g de formulation finale: 10 à 400 mg d'Idazoxan

(structure I) sous forme libre ou de ses sels dermatologiquement acceptables, et 1 à 10 g de caféine ou de ses dérivés solubles et  
ayant un pH de 3 à 6. Elle concerne également une méthode de traitement cosmétique du corps humain ou animal, notamment pour  
le traitement de la cellulite par utilisation des compositions selon l'invention.

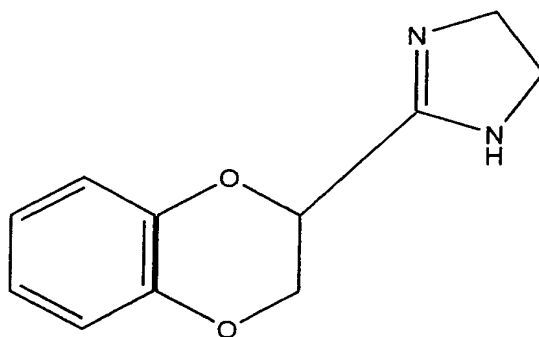
WO 01/39740 A1

**Titre :** NOUVELLES COMPOSITIONS TOPIQUES A BASE D'IDAZOXAN ET DE CAFEINE OU DE SES DERIVES SOLUBLES ET LEUR UTILISATION COMME AMINCISSANT ET/OU DANS LE TRAITEMENT DE LA

5 CELLULITE

La présente invention concerne de nouvelles compositions topiques à base d'Idazoxan et de caféine ou de ses dérivés solubles et leur utilisation comme amincissant et/ou dans le traitement de la cellulite

10 L'Idazoxan dont la structure chimique est :



a été développé avec une série de dérivés imidazoliniques par RECKITT et COLMAN ; le brevet européen déposé le 2 février 1981 sous le numéro 81 300427.2 décrit l'obtention de ces dérivés et les propriétés pharmacologiques en tant

15 qu'inhibiteurs des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques; ces composants sont utiles pour traiter la dépression, la migraine et l'obésité.

Des travaux ont été entrepris qui ont conduit au dépôt de nouveaux brevets (FR n°92 14694 et FR n°97 01670) plus particulièrement pour le traitement de la maladie de Parkinson.

20 Plus récemment, la demanderesse a recherché des applications par voie topique et plus particulièrement dans le traitement de la cellulite et des surcharges adipeuses situées au niveau de la taille et des cuisses.

Selon la présente invention de nouvelles formulations sont proposées permettant de résoudre les problèmes de compatibilité entre plusieurs actifs, leur

25 stabilité en fonction de paramètres physico-chimiques tels que le pH, en outre les

formulations référencées sont celles pour lesquelles, de façon surprenante, on observe une potentialisation de l'activité amincissante.

Parmi les actifs associés à l'Idazoxan, la caféine et ses dérivés solubles, plus particulièrement les caféines carboxyliques ayant fait l'objet du brevet FR 2 639 541, ont été étudiés pour la présente invention.

La présente invention concerne une composition topique, utile comme amincissant et/ou dans le traitement de la cellulite comportant à titre de principe actif et pour 100 g de formulation finale :

- 10 à 400 mg, de préférence 10 à 100 mg, d'Idazoxan sous forme libre ou de ses sels dermatologiquement acceptables, de préférence sous forme de sels de chlorhydrate, et
- 1 à 10 g, de préférence 1,5 à 5g, de caféine ou de ses dérivés solubles, de préférence les caféines carboxyliques.

Selon la présente invention, le pH de la composition topique est de 3 à 6, de préférence de 4 à 5.

La composition cosmétique selon la présente invention, outre l'Idazoxan et les dérivés de caféines, peut comprendre d'autres principes actifs conduisant à un effet complémentaire ou éventuellement synergique.

On citera notamment les vitamines, les oligo-éléments, les dérivés protéiques, les huiles essentielles. Bien entendu cette liste n'est pas limitative et l'homme du métier pourra avec ses connaissances choisir d'autres matières actives qui en complément de la composition cosmétique selon l'invention produiront l'effet souhaité.

La composition selon l'invention est généralement une composition aqueuse constituée par de l'eau ou un mélange d'eau.

La composition cosmétique peut en outre renfermer au moins un adjuvant utilisé habituellement dans les compositions topiques destinées au soin de la peau.

Parmi ces adjuvants, on peut citer les épaississants, les agents conservateurs, les agents antioxydants, les filtres solaires, les parfums, les colorants, les agents hydratants, les eaux thermales, les pigments minéraux, les émollients, les tensioactifs, les polymères, les huiles de silicone etc.

La composition cosmétique peut se présenter sous la forme de crème, lait, lotion, sérum, dispositif transdermique, gel, émulsion huile dans l'eau, émulsion eau dans l'huile, éventuellement bi- ou tri-phasique.

La présente invention concerne également une méthode de traitement cosmétique du corps humain ou animal, notamment pour le traitement de la cellulite consistant à appliquer sur le corps humain ou animal une composition selon la présente invention.

Les figures présentées en annexe sont explicitées ci après.

La figure 1 représente le spectre UV du chlorhydrate d'Idazoxan.

10 La figure 2 représente le spectre UV du chlorhydrate d'Idazoxan à pH = 6.

La figure 3 représente le spectre UV du chlorhydrate d'Idazoxan à pH = 7,5.

La figure 4 représente le spectre UV du chlorhydrate d'Idazoxan à pH = 8,9.

La figure 5 représente le spectre UV du chlorhydrate d'Idazoxan à pH = 13.

La figure 6 représente le profil de cinétique de réaction à 3 longueurs d'onde  
15 (240, 274 et 294 nm) au pH de 7,5.

La figure 7 représente le profil de cinétique de réaction à 3 longueurs d'onde (240, 274 et 294 nm) au pH de 9,8.

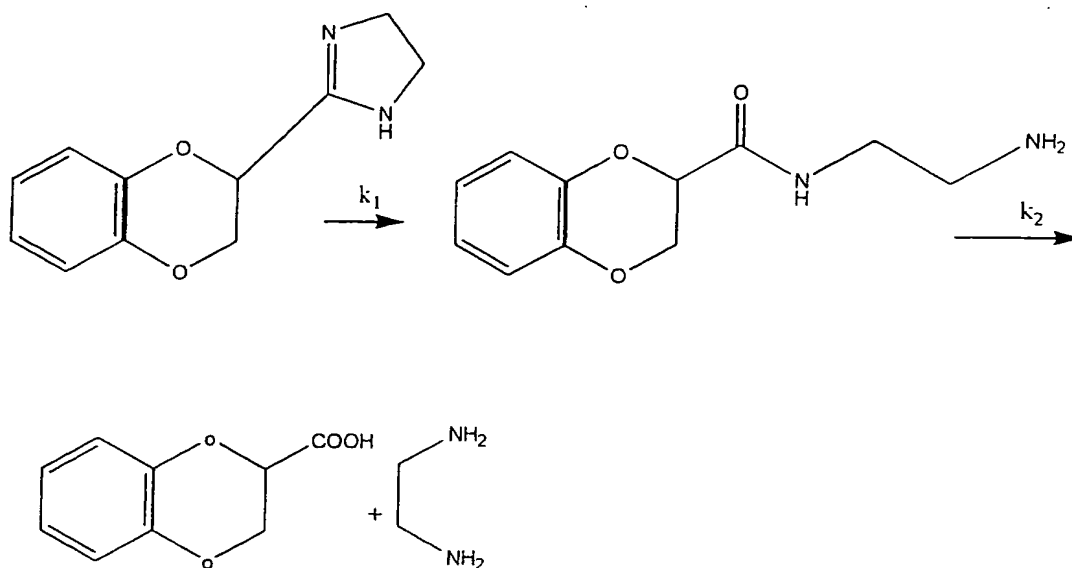
La figure 8 représente le flux de diffusion d'un gel contenant 0,5% d'Idazoxan seul et d'un gel contenant 0,5% d'Idazoxan et 1,5% de caféine.

20 La figure 9 représente la répartition (derme/épiderme) au bout de 24h de diffusion exprimée en pourcentage de la quantité déposée.

#### STABILITE

25 L'étude a été conduite à partir de solution d'Idazoxan en faisant varier le pH pour déterminer les conditions optimales.

L'Idazoxan peut se dégrader par hydrolyse selon la réaction :



Le suivi des produits de dégradation est réalisé par spectrographie dans l'ultra violet aux longueurs d'ondes caractéristiques (240, 274 et 294 nm).

5

**Tableau I : stabilité de l'exemple 1 à différents pH**

Milieus aqueux	% dégradation à 8 jours
Idazoxan base au pKa 8,6	100 %
Exemple 1 à pH 4	< 5%
Exemple 1 à pH 8	80 %
Exemple 1 à pH 9	100 %

Le pH optimal est acide, mais grâce aux excipients utilisés dans la formulation, ce pH est compatible avec une bonne tolérance.

### Techniques de mesure de la stabilité de l'Idazoxan :

La stabilité du chlorhydrate d'Idazoxan ( $C_{11}H_{12}N_2O_2$ , HCl = 240,69 g/mol  
CAS Number : 79944-56-2) est suivie par spectrophotométrie UV en solution  
5 aqueuse à différents pH (figure 1 à 5).

La structure du chlorhydrate d'Idazoxan a été déterminée par RMN du  
proton à 250MHz.

Déplacement (ppm) : 6,95 – 7,06 (m, 4 H) : protons aromatiques ; 5,42 –  
5,45 (t, 1 H) : CH sur dioxanne, 4,41 – 4,43 (qd, 2 H) :  $CH_2$  sur dioxanne ; 3,93 (s,  
10 4H) :  $CH_2-CH_2$  sur le noyau imidazorine.

(m : massif ; s : singulet ; t : triplet ; qd : quadruplet dédoublé).

**Tableau II : solutions tampons réalisées**

Tampons (0,1 M)	pH des solutions
KCl / HCl	1
Dihydrogénophthalate de K / HCl	4
Dihydrogénophosphate de K / NaOH	6 ; 7,1 ; 7,5
Borax / HCl	8,4 ; 8,9
$NaHCO_3$ / NaOH	9,8 ; 10,6
KCl / NaOH	12 ; 13

15 L'étude de la décomposition de l'Idazoxan par spectroscopie UV multi-  
longueur d'onde montre que le spectre obtenu au cours de l'hydrolyse dépend du  
pH (figure 1 à 5).

3 longueurs d'onde ont été choisies pour suivre la cinétique de la réaction :  
240, 274 et 294 nm. Les cinétiques des réactions sont suivies à différents pH (figure  
20 6 et 7).



Il a été ainsi démontré que dans les conditions de l'expérience l'Idazoxan est stable pour des pH acides ( $t_{1/2} = 2,1$  j à pH = 7,1 ;  $t_{1/2} = 200$  j à pH = 5,0).

## PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

5

Une étude de pharmacocinétique réalisée en laboratoire a permis d'apprécier le passage transcutané de l'Idazoxan, appliqué seul ou en association avec de la caféine afin de mettre en évidence l'intensité du passage de l'Idazoxan. Le dosage est réalisé par scintillation liquide en double comptage dans le liquide récepteur et  
10 dans les différents compartiments cutanés.

L'étude montre que la cinétique de diffusion de l'Idazoxan est comparable en présence ou non de caféine (figure 8). L'étude porte sur l'application de deux gels :

- un gel contenant 0,5% d'Idazoxan seul
- un gel contenant 0,5% d'Idazoxan et 1,5% de caféine

15 Par ailleurs, l'étude met en évidence la répartition épidermique au bout de 24 heures de diffusion (figure 9) exprimée en pourcentage de la quantité déposée. On conclut à un bon passage de l'Idazoxan, comparable à celui de la caféine.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

20

L'évaluation de l'efficacité des produits est réalisée grâce à une méthode échographique (RICHARD B., Echographie : Principes et Techniques, J. Med. Nucl. Biophy, 1991, 15, 123-131 et PERIN F., PITTET J.C., PERRIER P., SCHNEBERT S., BEAU P., Ultrasound Imaging assessment of adipose tissue  
25 thickness variations during the menstrual cycle, Skin Research and Technology, 1997, 3, 204), laquelle permet d'évaluer l'épaisseur du tissu adipeux au niveau de la cuisse. L'évaluation est réalisée pendant 14 jours, sur 20 volontaires sains, répondant strictement aux critères d'inclusion et d'exclusion du protocole d'étude.

Les résultats sont reportés dans les tableaux III et IV ci-après :

30

**Tableau III : mesure de l'épaisseur de tissu adipeux côté traité (en mm)**

	Caféine seule	Idazoxan seul	Caféine + Idazoxan
<b>T<sub>0</sub></b>	26,4	28,6	31,54
<b>T<sub>14</sub></b>	26,1	28,4	30,74

**Tableau IV : pourcentage d'évolution de l'épaisseur de tissu adipeux côté traité**

	Caféine seule	Idazoxan seul	Caféine + Idazoxan
<b>T<sub>14</sub> / T<sub>0</sub></b>	-1,1 %	-0,7 %	-2,5 %

5

Un effet synergique de l'action de la caféine et de celle de l'Idazoxan est donc observé de façon surprenante.

A titre d'exemples non limitatifs, nous décrivons quelques formulations qui illustrent l'invention sans en limiter la portée :

10

**Exemple 1 :**

	Idazoxan	10-400 mg
	Stéarate de sorbitane	3 g
	Stéarate de sorbitane polyoxyéthylénée	3 g
15	Alcool oléique polyoxyéthylénée	2 g
	Huile minérale et animale	30 g
	Huiles de silicones	20 g
	Caféine dispersée	5-10 g
	Conservateur, parfum, colorant	qs
20	pour une formule émulsionnée	

**Exemple 2 : monodose biphasique**

	<u>Phase poudre :</u>	
	Idazoxan chlorhydrate	10-100 mg
	Béhénate de glycérol	5 g
5	<u>Phase liquide :</u>	
	Caféine anhydre	1,5 g
	Acide caféine carboxylique	7,0 g
	Triethanolamine	2 g
	Carbonate de guanidine	2,2 g
10	Excipient	qs

**Exemple 3**

	Caféine anhydre	1,5 g
	Caféine carboxylate de 3-nicotinol	7,0 g
15	Gomme xanthane	0,5 g
	Gel de polyacrylate	0,3 g
	Acide salicylique	1,0 g
	Idazoxan chlorhydrate	10-400 mg
	Système acide pH < 4	
20		

**Exemple 4 : Composition émulsionnée sur base silicone**

	Idazoxan chlorhydrate	10-400 mg
	Diméthicone copohyol	5 g
	Cyclométhicone	10 g
25	Hexaméthylidisiloxane	10 g
	Alcanediol	25 g
	Propylène glycol	5 g
	Acide Caféine carboxylique	5 g
	Glycérol	qs
30		

**Exemple 5 : Monodose biphasique liquide. Liquide à dilution extemporanée ou à usage alterné à utiliser dans des unidoses bicompartimentales.**

Phase 1 :

5	PEG 200	80 g
	Alcool céstéarylique éthoxylé	20 g
	Idazoxan	20 à 100mg

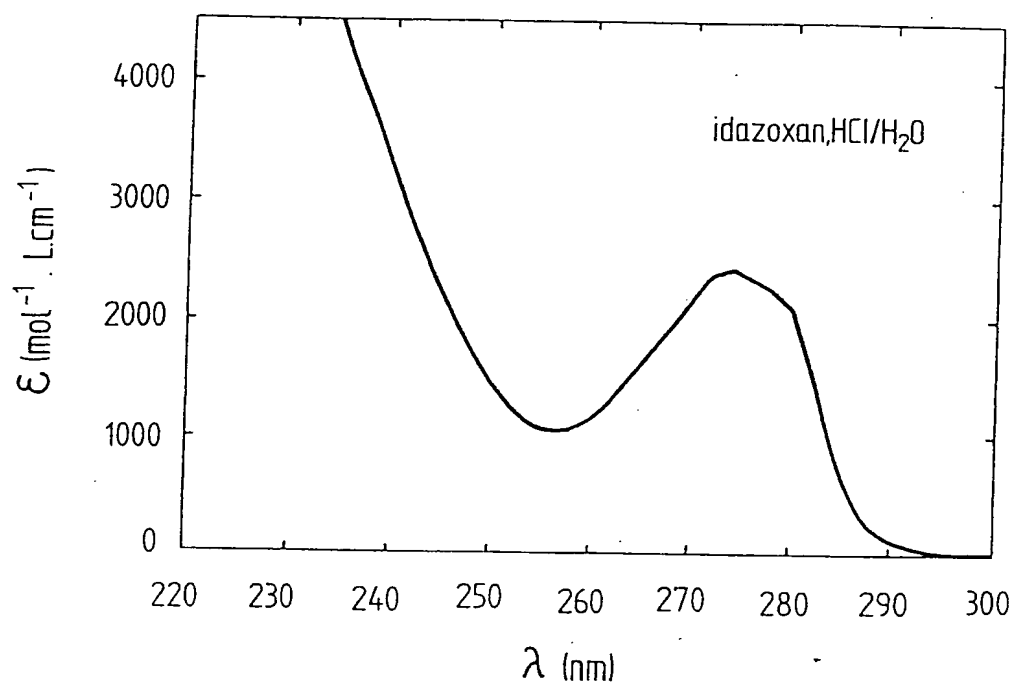
Phase 2 :

	Caféine anhydre	1,5 g
10	Acide caféine carboxylique	7,0 g
	Alcool oléique polyoxyéthyléné	1,0 g
	Gomme xanthane	0,4 g
	Gel de polyacrylate	0,5 g
	Créatinol	4,3 g
15	Conservateur, parfum, colorant	qs

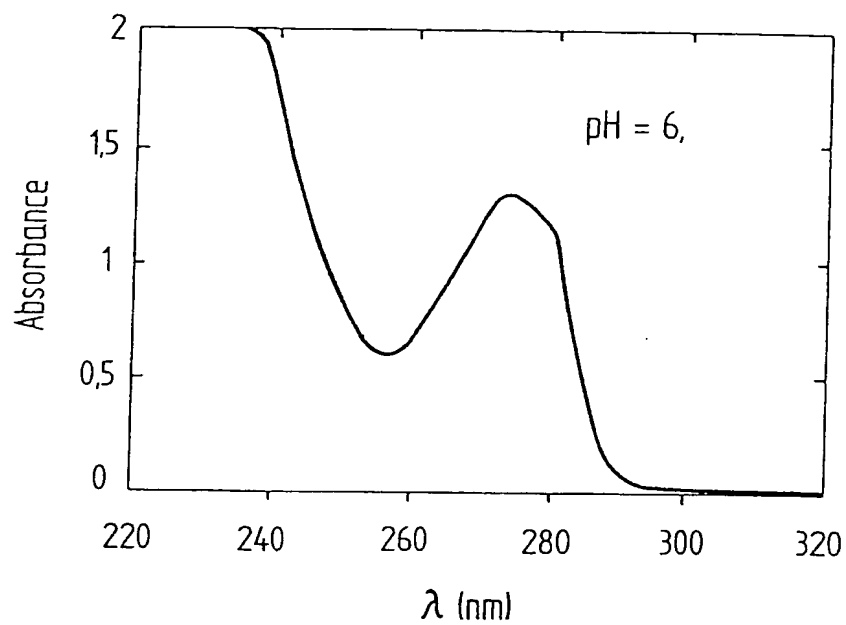
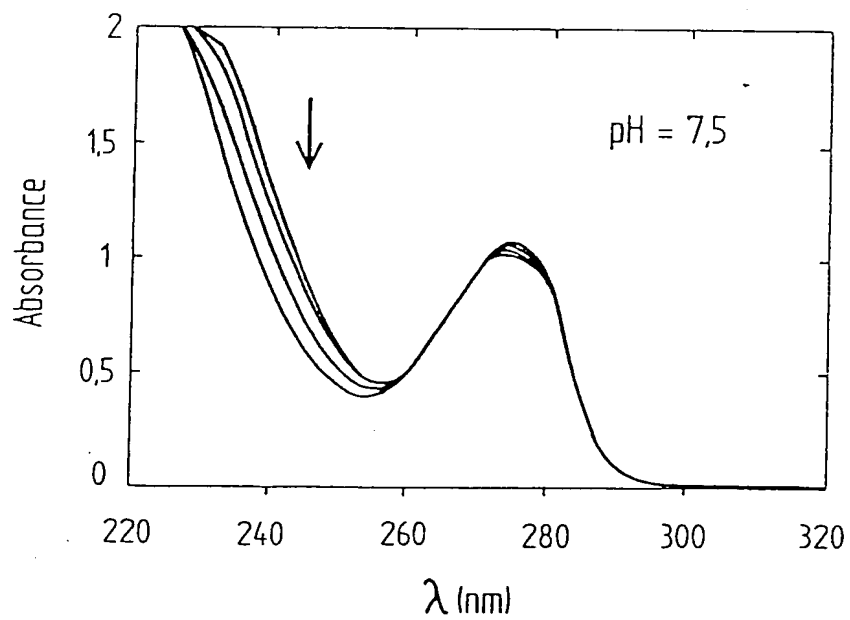
### REVENDICATIONS

1. Composition topique, utile comme amincissant et/ou dans le traitement de la cellulite, caractérisée en ce qu'elle comporte à titre de principe actif et pour 100 g de formulation finale :
- 5       - 10 à 400 mg d'Idazoxan sous forme libre ou de ses sels dermatologiquement acceptables, et
- 1 à 10 g de caféine ou de ses dérivés solubles
- et que son pH est de 3 à 6.
- 10       2. Composition selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'Idazoxan est sous forme de sels de chlorhydrate.
3. Composition selon les revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les dérivés de caféine sont des caféines carboxyliques.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes,
- 15       caractérisée en ce qu'elle comporte 10 à 100 mg d'Idazoxan.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comporte 1,5 à 5 g de caféine ou de ses dérivés solubles.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que son pH est de 4 à 5.
- 20       7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se trouve sous forme de crème, lait, lotion, sérum, dispositif transdermique, gel, émulsion huile dans l'eau, émulsion eau dans l'huile, éventuellement bi- ou tri-phasique.
8. Méthode de traitement cosmétique du corps humain ou animal,
- 25       notamment pour le traitement de la cellulite caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur le corps humain ou animal une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes.

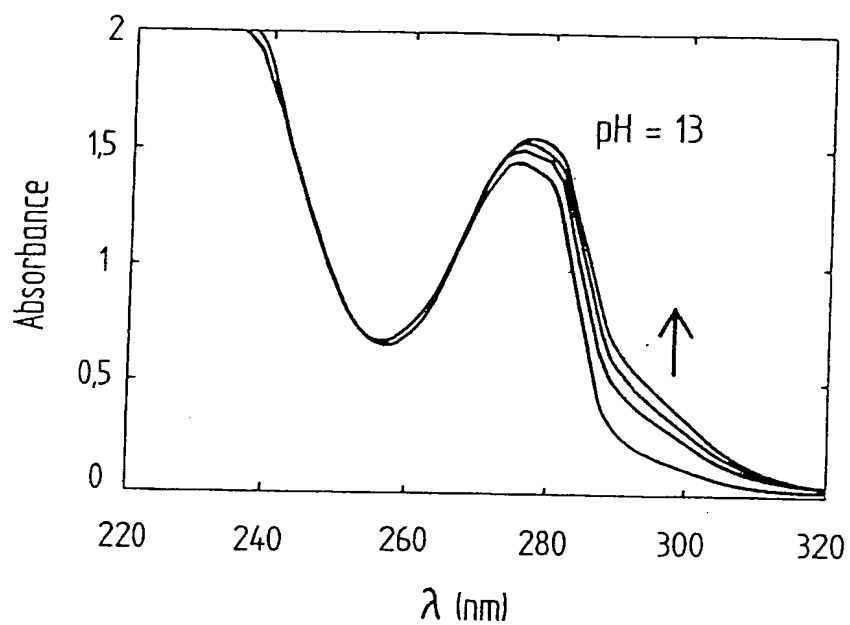
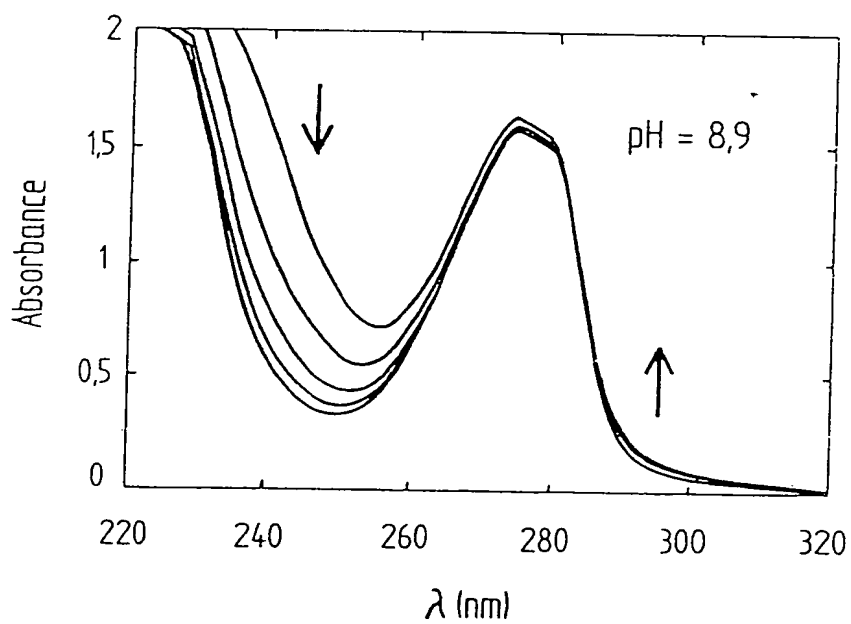
1 / 5

FIG.1

2 / 5

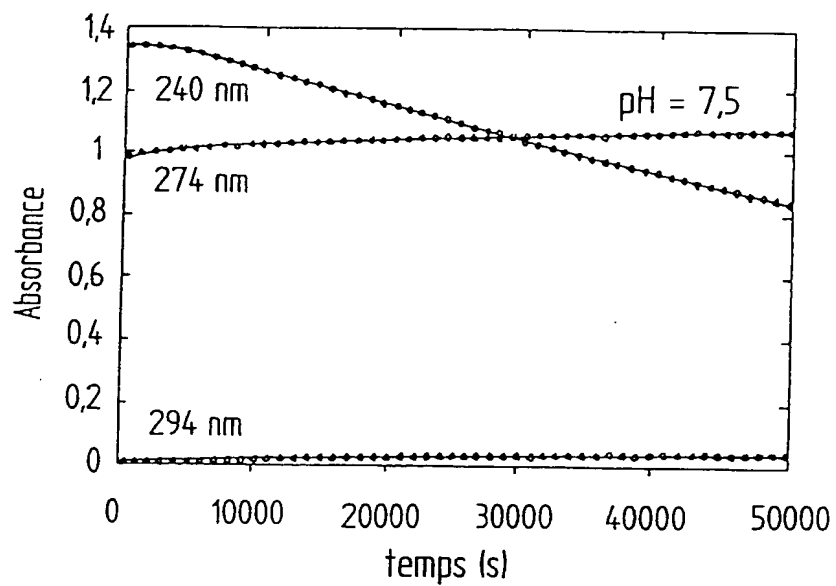
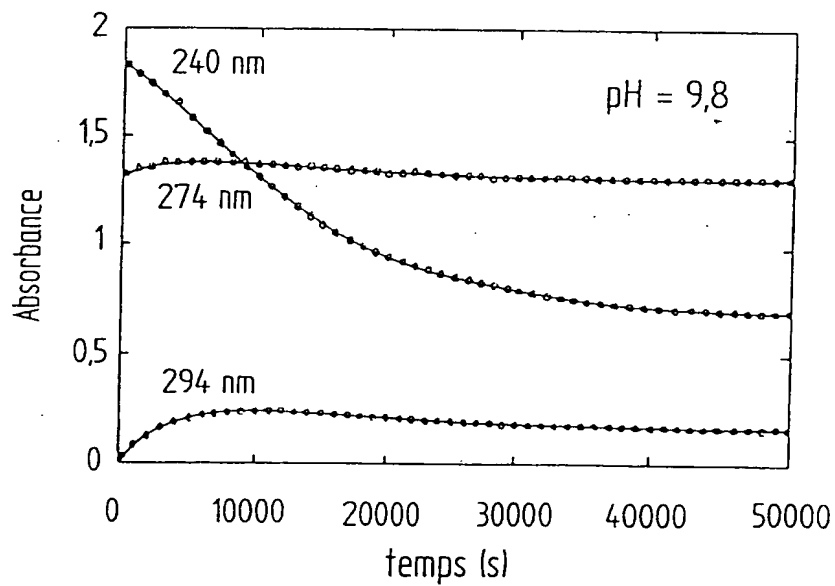
FIG. 2FIG. 3

3 / 5

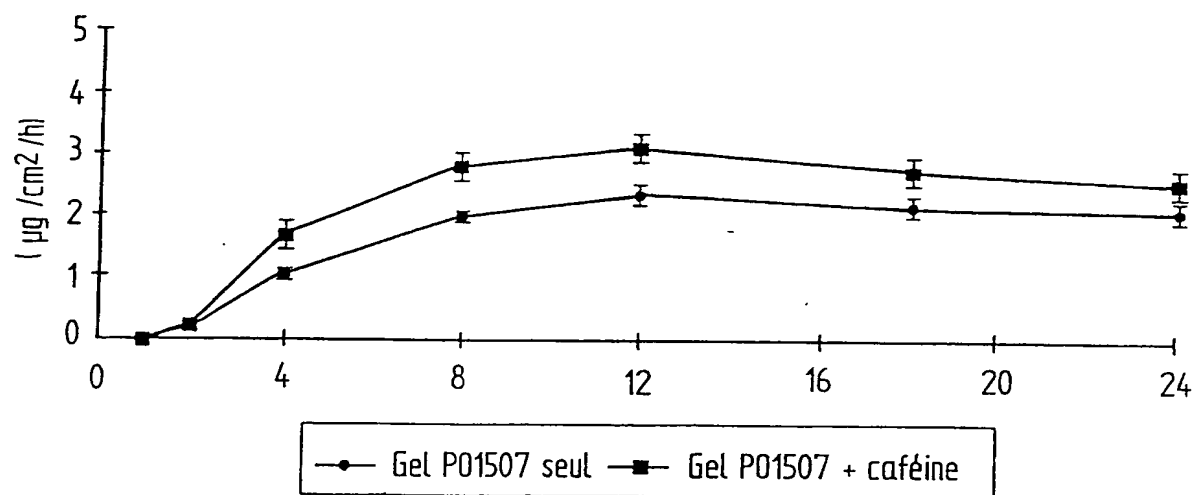
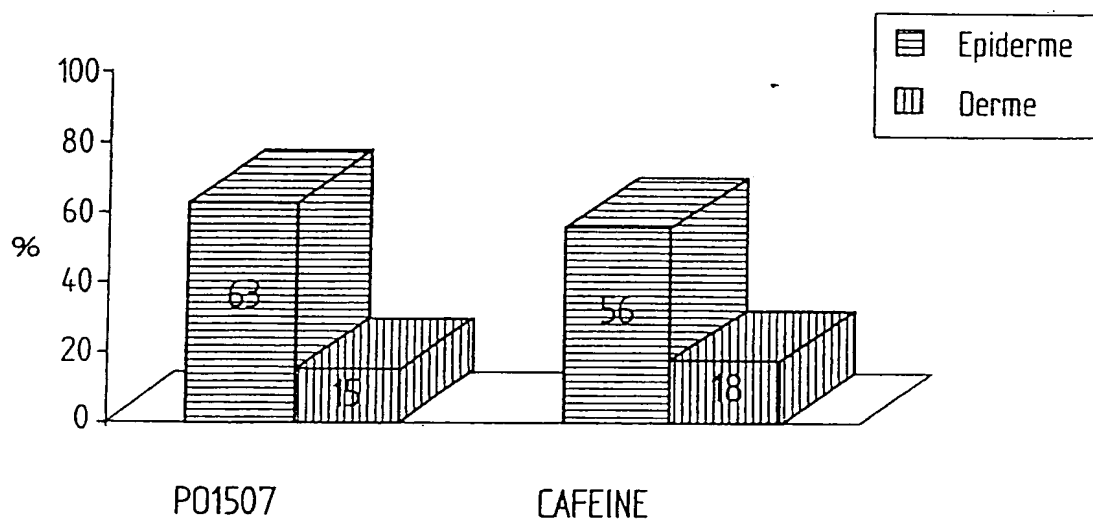
FIG. 4FIG. 5



4 / 5

FIG. 6FIG. 7

5 / 5

FIG. 8FIG. 9